Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. K.-H. Weis

DIE KOMBINATION VON VITAMIN A, RETINOL - BINDING PROTEIN, CAROTIN, PRAEALBUMIN UND ALBUMIN IM SERUM BEI MANIFESTER PNEUMONIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

RUDOLF WILHELM FRIEDRICH BEISSE

aus München

1980

Würzburg, den 26.11.1979

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. K.-H. Weis

DIE KOMBINATION VON VITAMIN A, RETINOL - BINDING PROTEIN, CAROTIN, PRAEALBUMIN UND ALBUMIN IM SERUM BEI MANIFESTER PNEUMONIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

RUDOLF WILHELM FRIEDRICH BEISSE

aus München

Würzburg, den 26.11.1979

Referent: Professor K.-H. Weis
Korreferent: Professor E. Kern
Dekan: Professor K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0120

INHALTSVERZEICHNIS Seite

1. EINLEITUNG 1

2. MATERIAL UND METHODIK 3

2.1. Untersuchter Personenkreis 3

2.2. Laborchemische Untersuchungen 3

2.3. Statistische Methoden 7

2.4. Kontrollgruppen und Normalwerte 8

3. ERGEBNISSE 9

3.1. Die Konzentrationen von Albumin, PA,RBP,Carotin und Vitamin A im Serum nicht an Pneumonie erkrankter Patienten 9

3.2. Die Konzentrationen von Albumin, PA, RBP, Carotin und Vitamin A im Serum an Pneumonie erkrankten Patienten 10

3.3. Unterschiede der Serumspiegel von Albumin, PA, RBP, Carotin und Vitamin A zwischen den Gruppen I bis V und der Normalwertgruppe VI 13

INHALTSVERZEICHNIS Seite

3.4. Beziehungen zwischen Vitamin A, Carotin und seinen Trägerproteinen 23

4. DISKUSSION 29

5. ZUSAMMENFASSUNG 47

LITERATURVERZEICHNIS

1. Einleitung

Lange bevor es im Jahre 1931 gelang, das Vitamin A zu identifizieren und es 1937 erstmals aus Fischleberöl in kristalliner Form zu isolieren, waren die Auswirkungen eines Mangels an dieser Substanz bekannt. Angaben über Nachtblindheit, Xerophtalmie und Veränderungen der Haut und Schleimhäute finden sich bereits 3500 vor Christus in ägyptischen Schriften (19).
Gesichert ist heute die Rolle des Vitamin A als antiinfektiöses und als Epithelschutzvitamin für das gesamte Ektoderm. Jedoch ist auch seine strukturerhaltende Wirkung, sowohl auf die aus dem Entoderm hervorgehenden Organe und deren Membransysteme wie Lunge und Digestionstrakt, wie auch auf den aus dem Mesoderm hervorgehenden Urogenitaltrakt (8,15,19,26,32) durch zahlreiche Untersuchungen bewiesen. Ein Mangel an Vitamin A bewirkt an allen mit Schleimhaut bedeckten Strukturen eine Metaplasie des Epithels (2,4), oftmals mit pathologischer Verhornung, die gerade im Respirationstrakt zu einem Tieferrücken der Haut - Schleimhautgrenze im Sinne einer fortschreitenden Epidermisierung führt und einen Funktionsverlust des Schadstoff- und Sekret - abführenden Flimmerepithels zur Folge hat. Diese Veränderungen begünstigen die Ansiedlung pathogener Keime und Mycosen (19,32).

Darüber hinaus gibt es Anzeichen dafür, daß nicht nur ein Mangel von Vitamin A den Boden für Krankheiten bereitet, sondern daß auch umgekehrt bestimmte Krankheiten den Serumspiegel von Vitamin A beeinflussen können. LINDQUIST (19) fand bei der Untersuchung von Patienten mit croupöser Pneumonie im akuten Fieberstadium stark erniedrigte Vitamin A - Serumspiegel, die sich während der Rekonvaleszenz wieder kräftig erholten. Sein Krankengut umfaßte auch Patienten mit Bronchopneumonie, jedoch ließen die Ergebnisse keine sicheren Aussagen hinsichtlich einer Beeinflussung des Vitamin A - Spiegels durch die Krankheit zu.
Da trotz der zahlreich vorliegenden Untersuchungen kein abschließendes Urteil über die Wechselbeziehung zwischen Vitamin A und Pneumonie möglich ist, versucht diese Studie weiteren Aufschluß darüber zu geben, ob und welche Beziehungen zwischen schweren Infektionskrankheiten des Respirationstraktes einerseits und dem Blutspiegel von Vitamin A, seinem Provitamin Carotin und seinen Trägerproteinen andererseits besteht.

2. Material und Methodik

2.1. Untersuchter Personenkreis:

Innerhalb der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 33 Personen untersucht. Die Einteilung in die folgenden 5 Gruppen richtete sich nach der Art der Diagnose:

Gruppe I: 6 Personen nach Operation ohne Pneumonie
Gruppe II: 4 Personen nach Polytrauma ohne Pneumonie
Gruppe III:11 Personen nach Operation mit Pneumonie
Gruppe IV: 5 Personen nach Polytrauma mit Pneumonie
Gruppe V: 7 Personen mit verschiedenen Primärerkrankungen mit Pneumonie

Zusätzlich zu den einzelnen Diagnosen wurde die Art der Therapie und der Ernährung registriert. Die Diagnose "Pneumonie" wurde röntgenologisch und mit Hilfe der Blutgasanalyse gesichert.
Einzelheiten sind aus der Tabelle I zu ersehen.

2.2. Laborchemische Untersuchungen:

Über einen Zeitraum von drei Monaten wurden auf der Beatmungsstation des Instituts für Anaesthesiologie der Universität Würzburg Blutproben bei den Kranken entnommen. Die Entnahme von 10 ml Blut erfolgte täglich zur gleichen Tageszeit entweder mittels eines Venenkatheters aus der Vena cava superior, wobei die ersten 5 ml verworfen wurden, oder direkt aus der Vena femoralis. Das durch sofortiges Zentrifugieren gewonnene Serum wurde in verschlossenem Zustand bei -8° Celsius eingefroren.

Tabelle I

	Patientengruppen:				
	I	II	III	IV	V
männlich	4	1	7	5	6
weiblich	2	3	4	-	1
Gesamt	6	4	11	5	7
Durchschnittsalter (52 Jahre)	58	45	54	51	49
Diagnosen					
Gastrointestinale Erkrankungen	4	-	9	-	3
Urologische Erkrankungen	2	-	2	-	3
Polytrauma	-	4	-	5	-
Gynäkologische Erkrankungen	-	-	1	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	-	-	1
Subphrenischer Abszeß	-	-	-	-	1
Peritonitis	-	-	3	-	-
Neoplasien	3	-	5	-	1
Therapie					
Antibiotika	2	1	9	3	5
Vitamin A hochdosiert	-	-	-	2	-
Antikonvulsiva	-	-	-	1	1
Ernährung					
parenteral	6	4	11	5	7
Sonde	2	-	-	2	-
normal	1	1	-	-	-
Atmung					
spontan	4	3	1	2	4
beatmet	2	1	10	3	3

Im Serum des Venenblutes wurden die Konzentrationen von Albumin, Praealbumin, Retinol-binding Protein, Vitamin A und Carotin bestimmt. Für die Blutgasanalyse wurde Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen.

Die einzelnen Bestimmungen wurden wie folgt durchgeführt:

a) Die Blutgasanalyse mittels des AVL - Blutgasanalysators.
b) Die Bestimmung der Serumkonzentration von Albumin, Praealbumin und Retinol-binding Protein nach der von MANCINI,CARBONARA und HEREMANS beschriebenen Methode der Radialen Immundiffusion (20).
c) Die Bestimmung der Serumkonzentration von Carotin und Vitamin A nach der Trifluoressigsäure - Methode von NEELD und PEARSON (22,33).

Bestimmung der Serumkonzentration von Retinol-binding Protein, Albumin und Praealbumin

Die von MANCINI, CARBONARA und HEREMANS erstmals 1965 angegebene Methode der Radialen Immundiffusion beruht auf dem Prinzip einer quantitativen Antigen - Antikörper Reaktion.
Zur Erstellung einer Eichkurve wird die Antikörper enthaltende Agargelplatte mit bekannten Verdünnungen eines Standard - Humanserums beschickt. Die Serumproben der Patienten werden sodann mit physiologischer Kochsalzlösung 1:40 verdünnt und ebenfalls in die Platten eingeimpft. Nach einer 24 - stündigen Inkubation der Platten bei Raumtemperatur wird der Durchmesser des entstandenen Präzipitationsringes gemessen und der dazugehörige Wert auf der Eichkurve abgelesen. (Partigen^{R}- Platten, Behringwerke, Marburg/Lahn, Westdeutschland)

Bestimmung der Serumkonzentration von Carotin und Vitamin A

Bei der von NEELD und PEARSON (22) beschriebenen Methode zur Bestimmung der oben genannten Parameter handelt es sich im wesentlichen um eine photometrische Messung. Zur Bestimmung des Carotins werden 2 ml des zu untersuchenden Serums mit 2 ml 96% igem Äthylalkohol enteiweißt, anschließend mit 1 ml 4n alkoholischer Kalilauge verseift und mit 6 ml Petroleumbenzin extrahiert. Die Probe wird sodann 10 Minuten in einer Küvette mit eingeschliffenem Glasstopfen geschüttelt, 5 Minuten bei 2000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und 30 Minuten lang ruhig stehengelassen. Der Petrolaetherextrakt wird danach im Photometer mit dem Filter 492 nm Quecksilber in der 10 mm Küvette gemessen. Die tatsächliche Carotinkonzentration wird in mcg% auf einer Eichkurve abgelesen.

Für die Messung der Vitamin A-Serumkonzentration wird der aus der Carotinbestimmung stammende Petrolaetherextrakt im Wasserbad bei circa 55° Celsius verdampft. Die nicht flüchtigen Substanzen werden dann mit 0,5 ml Chloroform und 0,5 ml Essigsäureanhydrid aufgeschüttelt. Anschließend gibt man 5 ml Trifluoressigsäure-Reagenz, bestehend aus einem Teil Trifluoressigsäure und fünf Teilen Chloroform, zu. Exakt 30 Sekunden nach Zugabe der Reagenzflüssigkeit wird die Extinktion des blauen Farbkomplexes bei 623 nm Quecksilber im Photometer abgelesen.

Die in diesem Wert beinhaltete Extinktion von Carotin und Trifluoressigsäure muß hiervon abgezogen werden. Mit dem jetzt erhaltenen Wert wird auf einer Eichkurve, die mit in Chloroform gelöstem Vitamin A - Palmitat aufgestellt wurde, die entsprechende Vitamin A Konzentration in mcg/100 ml Serum ermittelt. Um die Genauigkeit der Analyse zu erhöhen, wurde für jede Probe eine Doppelbestimmung von Carotin und Vitamin A durchgeführt.

2.3. Statistische Methoden

Zunächst wurde mittels des verbundenen Student-Tests untersucht, ob signifikante Veränderungen und Tendenzen der fünf untersuchten Parameter vom Ausgangswert auf die darauffolgenden Werte innerhalb der Gruppen vorlagen. Da dies nicht zutraf, ging man davon aus, daß keine Zeitabhängigkeit der Parameter vorliegt und man faßte sämtliche Messungen eines Verlaufs zusammen, bildete ihren Mittelwert und betrachtete diesen als neuen Meßwert. Von den so erhaltenen Werten wurde eine deskriptive statistische Darstellung vorgenommen, insbesondere wurden die Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standartabweichung s bestimmt. Mittels der einfachen Varianzanalyse konnten Mittelwertsvergleiche zwischen den einzelnen Gruppen durchgeführt und mit der Methode der linearen Kontraste nach SCHEFFE (29) auf Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen I bis V und der Normalwertgruppe VI getestet werden.

Lineare Zusammenhänge zwischen den fünf Parametern Praealbumin, Albumin, Retinol - binding Protein, Carotin und Vitamin A wurden graphisch anhand von Korrelationsdiagrammen, durch Berechnung des linearen Korrelationskoeffizienten r untersucht und gegebenenfalls die Regressionsgerade bestimmt.
Allen statistischen Tests wurde die Signifikanzschranke $\alpha = 0{,}05$ zugrunde gelegt(28).

2.4. Kontrollgruppe und Normalwerte

Zur statistischen und deskriptiven Beurteilung der von mir ermittelten Serumspiegel gegenüber Normalwerten, wurden für Praealbumin, Albumin und Retinol - binding Protein die von KULT (16) angegebenen Normalwerte herangezogen. Desgleichen wurden für Vitamin A und Carotin Werte aus den Untersuchungen von KASPER (14) verwendet.
Die in den jeweiligen Veröffentlichungen angegebenen Bestimmungsmethoden sind mit denen der vorliegenden Arbeit identisch.
In den vorliegenden statistischen Berechnungen und Abbildungen werden die genannten Werte unter der Bezeichnung „KontrollgruppeVI" geführt.

3. Ergebnisse

3.1. Die Konzentrationen von Albumin, Praealbumin, Retinol-binding Protein, Carotin und Vitamin A im Serum nicht an Pneumonie erkrankter Patienten.

Gruppe I

Diese Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen, die sich aufgrund einer gastrointestinalen oder urologischen Erkrankung verschiedenen operativen Eingriffen unterzogen hatten.
Am ersten Untersuchungstag waren die Serumkonzentrationen von Vitamin A und Carotin mit 131,2 ± 78,9 mcg%, beziehungsweise 156 ± 52,4 mcg% Serum gegenüber dem Normalwert erhöht; die Konzentrationen von Retinol-binding Protein und Albumin waren mit 3,2 ± 1,63 mg% beziehungsweise 2260 ± 1765 mg% erniedrigt. Der Gehalt an Praealbumin bewegte sich mit 15,8 ± 4,79 mg% im Normbereich. Am zweiten und dritten Tag kam es gegenüber den Ausgangswerten zu keinen signifikanten Veränderungen der fünf Parameter.

Die Patienten wurden überwiegend parenteral ernährt; eine Zufuhr an Vitaminen fand nur im Rahmen einer dem Tagesbedarf entsprechenden Dosis statt. Zwei der insgesamt sechs Patienten wurden beatmet.

Gruppe II

In dieser Gruppe mit polytraumatisierten Patienten lagen die Ausgangswerte der untersuchten Größen am ersten Untersuchungstag mit Ausnahme von Vitamin A und Carotin alle im Normbereich. Wie bei Gruppe I waren die Serumkonzentrationen von Vitamin A und Carotin mit 132 ± 85,9 mcg% beziehungsweise 167 ± 67 mcg% gegenüber dem Normalwert deutlich erhöht.
Hier kam es auch an den folgenden Tagen zu keinen signifikanten Veränderungen der erhöhten Ausgangswerte.Die Serumeiweißanteile Praealbumin, Albumin und Retinol-binding Protein sanken leicht unter den Normbereich ab.
Die Zufuhr der essentiellen Nährstoffe erfolgte überwiegend parenteral. Eine Respiratorbehandlung mußte nur in einem Fall durchgeführt werden.

3.2. Die Konzentrationen von Albumin, Praealbumin, Retinol-binding Protein, Carotin und Vitamin A im Serum an Pneumonie erkrankter Patienten.

Gruppe III

Ebenso wie Gruppe I setzt sich diese Gruppe aus Patienten zusammen, die vorwiegend aufgrund einer gastrointestinalen oder urologischen Grundkrankheit operiert wurden.
Bei drei der insgesamt elf Patienten konnten am Vortag einer klinisch manifesten Pneumonie Bestimmungen der fünf Parameter durchgeführt werden.

Hierbei lag die Serumkonzentration von Vitamin A mit 131 ± 58,2 mcg% und von Carotin mit 151 ± 46 mcg% über dem Normalwert.
Mit 14,7 ± 8,1 mg% bewegte sich das Praealbumin im Normbereich, während Retinol-binding Protein und Albumin mit 3,46 ± 0,9 mg% beziehungsweise ∠630 ± 585 mg% leicht erniedrigt war.

Im Vergleich zum ersten Tag der manifesten Pneumonie kam es zu keinen signifikanten Veränderungen der fünf Bestimmungsgrößen; Mittelwertsvergleiche vom ersten auf den dritten beziehungsweise vom ersten auf den fünften Tag der bestehenden Pneumonie erbrachten hinsichtlich der Signifikanz keine positiven Ergebnisse.

Alle Patienten wurden parenteral ernährt. Vitamine und Mineralstoffe wurden in einer dem Tagesbedarf entsprechenden Dosis zugeführt. Zehn der elf Patienten wurden beatmet.

Gruppe IV

Die Ausgangswerte von Vitamin A und Carotin in dieser Gruppe der Polytraumatisierten waren ebenso wie in den anderen Gruppen mit 151,5 ± 82 mcg% für Carotin und 85,5 ± 86 mcg% für Vitamin A erhöht, ebenso lagen die Werte für Retinol-binding Protein und Albumin mit 3,3 ± 1,87 mg%, beziehungsweise 3180 ± 715 mg% leicht unter dem Normalwert. Der Serumspiegel von Praealbumin bewegte sich mit 14mg% im Normbereich. Gegenüber dem dritten und fünften Tag nach Manifestation der Pneumonie kam es zu keinen signifikanten Veränderungen der untersuchten Parameter.

Zwei der fünf Patienten wurden zusätzlich zur parenteralen Ernährung per Sonde ernährt, ebenso wurden zwei Patienten hochdosiert mit 300 000 I.E. Vitamin A behandelt. Durch Mittelwertsvergleiche mit nicht mit Vitamin A behandelten Patienten konnte eine Beeinflussung des Gesamtmittelwerts der Gruppe im Sinne einer zu erwartenden Erhöhung ausgeschlossen werden. Drei der fünf Patienten wurden beatmet.

Gruppe V

Diese Gruppe setzt sich aus Personen zusammen, die infolge chronischer Grunderkrankungen und einem daraus resultierenden stark reduziertem Allgemeinzustand eine Pneumonie entwickelten. Die Konzentrationen der drei untersuchten Serumeiweißfraktionen lagen am ersten Tag der Pneumonie unter dem Normalwert: Praealbumin 9,16 ± 4,54 mg%, Albumin 2600 ± 953 mg%, Retinol-binding Protein 3,6 ± 1,68 mg%. Mit 141 ± 62,5 mcg% und 99 ± 69 mcg% waren die Carotin beziehungsweise Vitamin A Werte deutlich erhöht. Im Verlauf des zweiten und dritten Tages erfolgten keine signifikanten Veränderungen der genannten Parameter im Serumspiegel. Alle Patienten wurden parenteral ernährt. Essentielle Mineralstoffe und Vitamine wurden in einer dem Tagesbedarf entsprechenden Dosis zugeführt. Drei der sieben Patienten bedurften einer Respiratorbehandlung.

3.3. Unterschiede der Serumspiegel von Praealbumin, Albumin, Retinol-binding Protein, Carotin und Vitamin A zwischen den Gruppen I bis V und der Normalwertgruppe VI

Da die Prüfung der Tagesmittelwerte innerhalb der einzelnen Gruppen keinen Hinweis auf signifikante Veränderungen oder Tendenzen ergab, wurde für jeden untersuchten Parameter je Gruppe der Gesamtmittelwert $\bar{x}$ und die dazugehörige Standartabweichung s ermittelt.

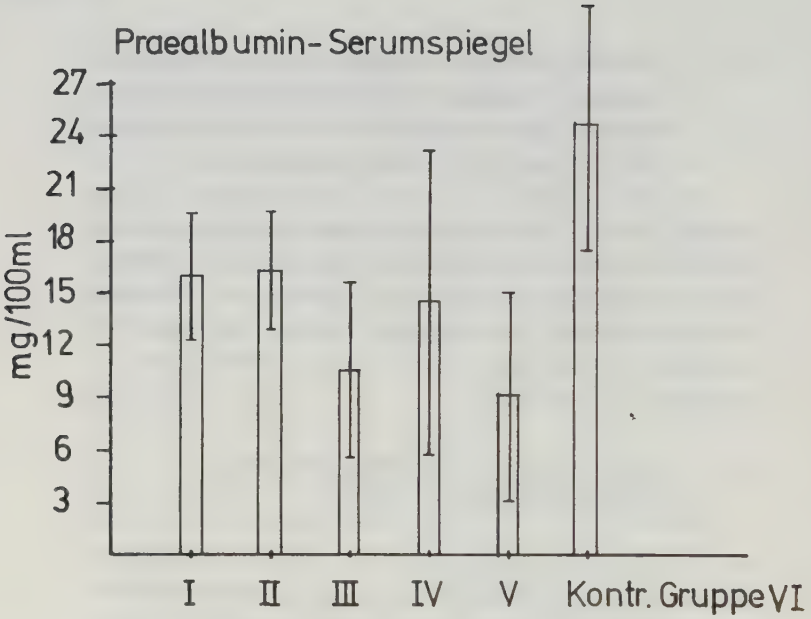
3.3.1. Praealbumin-Serumkonzentrationen (siehe Abbildung 1 und 6)

Die von mir untersuchten fünf Gruppen wiesen bezüglich der Praealbumin-Serumkonzentration keine statistisch nachweisbaren Unterschiede auf. Hingegen konnte im Vergleich der Gruppe III mit der Normalwertgruppe VI bei einem Prüfwert f= 8,51 ebenso wie im Vergleich der Gruppe V gegen die Normalwertgruppe VI mit dem Prüfwert f= 6,77 eine gegenüber der Normalwertgruppe VI signifikante Erniedrigung des Serumspiegels nachgewiesen werden.

3.3.2. Albumin-Serumkonzentrationen (siehe Abbildung 2 und 7)

Ebenso wie bei Punkt 3.3.1. konnten hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den fünf untersuchten Gruppen hinsichtlich des genannten Parameters ermittelt werden. Gegenüber der Normalwertgruppe VI wiesen Gruppe I mit f= 5,54 ,Gruppe III mit f= 31,2 ,Gruppe IV mit f= 7,64 und auch Gruppe V mit f= 10,6 eine signifikante Erniedrigung des Serum-Albuminspiegels auf.

Abb. 1

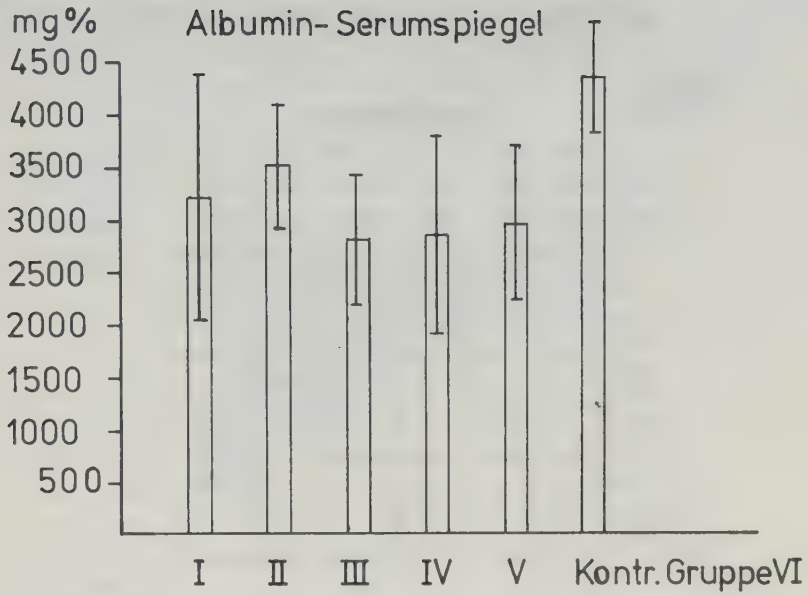


Einfache Varianzanalyse

Streuung	Freiheitsgrade	SAQ	MAQ	Prüfwert F
innerhalb Verfahren	N-t= 227	Sj(i)= 10947,62	$Mj(i)=\frac{Sj(i)}{(N-t)}$ =48,23	$F=\frac{M_i}{Mj(i)}$ = 18,26
zwischen Verfahren	t-1=5	Si = 44028,5	$M_i=\frac{S_i}{t-1}$ = 8805,7	
insgesamt	N-1=232	15350,47		

Der entsprechende Tafelwert für α= 0,05 beträgt 2,21

Abb. 2



Einfache Varianzanalyse

Streuung	Freiheitsgrade	SAQ	MAQ	Prüfwert F
zwischen Verfahren	$t-1=5$	$S_i = 46695826$	$M_i = \frac{S_i}{t-1} = 9339165$	$F = \frac{M_i}{M_{j(i)}} = 32$
innerhalb Verfahren	$N-t=227$	$S_{j(i)} = 65276222$	$M_{j(i)} = \frac{S_{j(i)}}{(N-t)} = 287560$	
insgesamt	$N-1=232$	111972048		

Tafelwert ($\alpha = 0{,}05$) = 2,21

Lineare Kontraste nach Scheffé

Abb. 6

Praealbumin

	I	II	III	IV	V	VI
I		0,01	0,46	0,02	0,63	2,82
II			0,4	0,3	0,56	1,11
III				0,23	0,04	8,51
IV					0,36	2,04
V						6,77
VI						

Abb. 7

Albumin

	I	II	III	IV	V	VI
I		0,16	0,44	0,21	0,13	5,54
II			1,03	0,63	0,52	2,03
III				0,01	0,06	31,2
IV					0,01	7,64
V						10,6
VI						

⬡ ≙ signifikanter Wert

3.3.3. Retinol-binding Protein - Serumkonzentrationen (siehe Abbildung 3 und 8)

Der Durchschnittsserumspiegel der Gruppe III war sowohl gegenüber der Gruppe I wie auch als einziger unter den untersuchten Gruppen gegenüber der Normalwertgruppe VI signifikant erhöht.

3.3.4. Carotin-Serumkonzentrationen (siehe Abbildung 5 und 9)

Alle Gruppen mit Ausnahme der Gruppe III wiesen gegenüber der Normalwertgruppe VI eine signifikante Erhöhung der Serumspiegel auf. Ebenso konnte zwischen der Gruppe mit dem höchsten und dem niedrigsten Durchschnittsserumspiegel, nämlich Gruppe II und III, ein signifikanter Kontrast nachgewiesen werden.

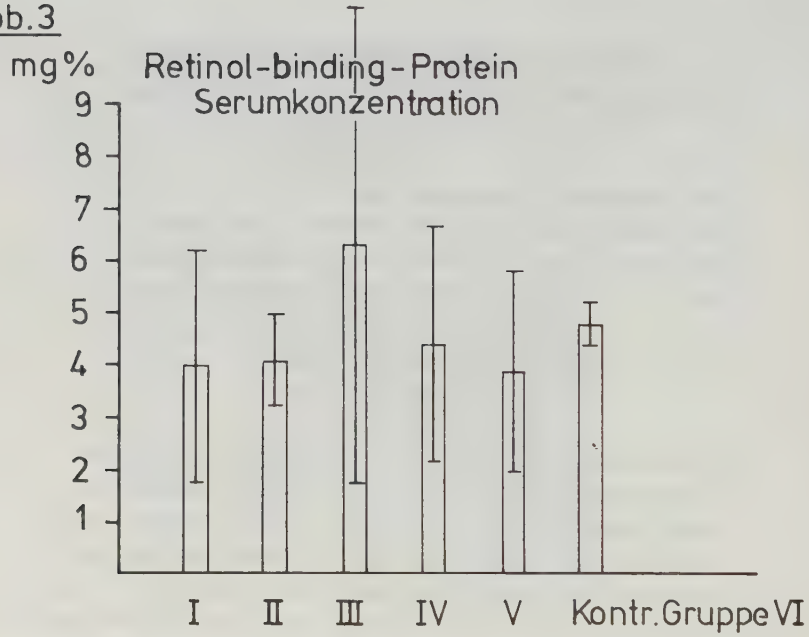
3.3.5. Vitamin A - Serumkonzentrationen (siehe Abbildung 4 und 10)

Gegenüber der Normalwertgruppe VI wiesen alle Gruppen eine signifikante Erhöhung des Vitamin A -Serumspiegels auf, wobei sich zusätzlich die Gruppe V als die Gruppe mit dem niedrigsten Vitamin A-Serumspiegel deutlich und statistisch nachweisbar von Gruppe I und III unterschied.

3.3.6. Zusammenfassender Vergleich der Gruppen I und II gegen die Gruppen III,IV und V (siehe Abbildung 11)

Ein Vergleich der Serumspiegel zwischen allen an Pneumonie erkrankten und allen nichterkrankten Personen ergab für keinen einzigen der fünf Parameter einen signifikanten Unterschied.

Abb.3

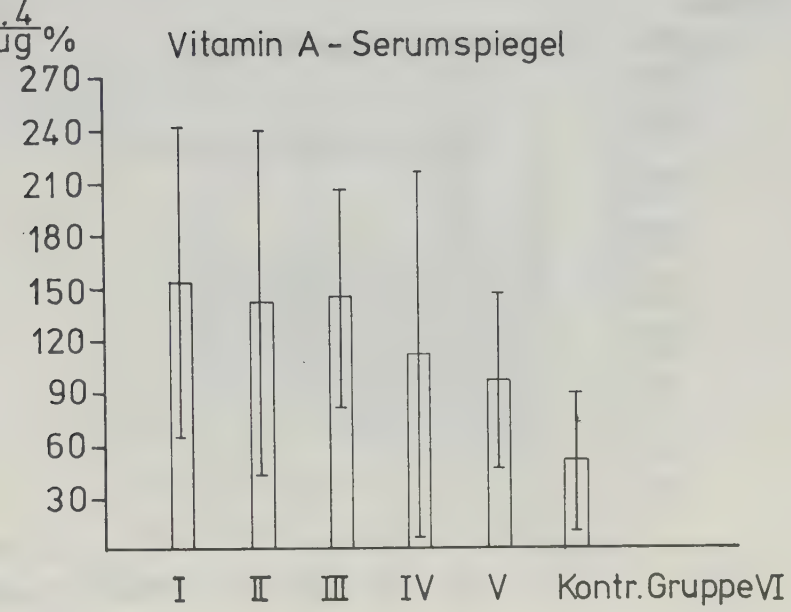


Einfache Varianzanalyse

Streuung	Freiheitsgrade	SAQ	MAQ	Prüfwert F
zwischen Verfahren	t−1=5	S_i = 37	$M_i = \frac{S_i}{t-1}$ = 7,3	$F = \frac{M_i}{M_{j(i)}}$ = 5,5
innerhalb Verfahren	N−t= 227	$S_{j(i)}$ = 308	$M_{j(i)} = \frac{S_{j(i)}}{(N-t)}$ = 1,3	
insgesamt	N−1=232	345		

Tafelwert (α= 0,05) = 2,21

Abb. 4

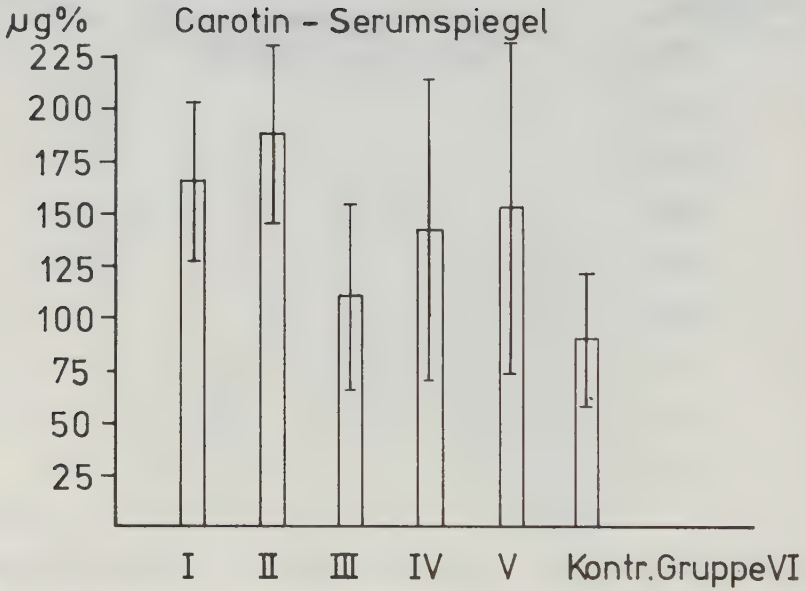


Einfache Varianzanalyse

Streuung	Freiheitsgrade	SAQ	MAQ	Prüfwert F
zwischen Verfahren	$t-1=5$	$S_i =$ 199388	$M_i = \frac{S_i}{t-1} =$ 39878	$F = \frac{M_i}{M_{j(i)}} =$ 71
innerhalb Verfahren	$N-t=407$	$S_{j(i)} =$ 227774	$M_{j(i)} = \frac{S_{j(i)}}{(N-t)} =$ 560	
insgesamt	$N-t=412$	427162		

Tafelwert ($\alpha = 0{,}05$) = 2,21

Abb.5



Einfache Varianzanalyse

Streuung	Freiheitsgrade	SAQ	MAQ	Prüfwert F
zwischen Verfahren	$t-1=5$	$S_i = 104770$	$M_i = \frac{S_i}{t-1} = 20954$	$F = \frac{M_i}{M_{j(i)}} = 19$
innerhalb Verfahren	$N-t=407$	$S_{j(i)} = 447980$	$M_{j(i)} = \frac{S_{j(i)}}{(N-t)} = 1101$	
insgesamt	$N-1=413$	552751		

Tafelwert ($\alpha = 0{,}05$) = 2,21

Abb. 8

Retinol-binding-Protein

	I	II	III	IV	V	VI
I		0,02	3,25	0,06	0,01	0,49
II			2,09	0,03	0,02	0,28
III				1,83	3,7	3,55
IV					0,10	0,11
V						0,81
VI						

Abb. 9

Carotin

	I	II	III	IV	V	VI
I		0,22	2,13	0,25	0,10	5,99
II			3,20	0,81	0,56	6,77
III				0,66	1,20	0,76
IV					0,04	2,46
V						4,02
VI						

≙ signifikanter Wert

Abb.10

Vitamin A

	I	II	III	IV	V	VI
I		0,12	0,11	1,63	3,33	21,32
II			0,01	0,70	1,70	11,28
III				1,30	3,07	31,6
IV					0,20	6,26
V						4,22
VI						

Abb.11

Gruppierte Kontraste

	I∪II : III∪IV∪V
PA	0,57
Alb	0,99
RBP	0,57
Carot	1,91
Vit.A	1,89

≙ signifikanter Wert

3.4. Beziehungen zwischen Vitamin A, Carotin und seinen Trägerproteinen

Für die Variablen Vitamin A und Retinol-binding Protein, sowie für Praealbumin und Retinol-binding Protein, ergab die graphische und rechnerische Ermittlung lineare Beziehungen mit einem Korrelationskoeffizienten r= +0,38 im ersten Fall, beziehungsweise r= +0,55 im zweiten Fall. Darüber hinaus konnte für das Paar Vitamin A und Albumin eine negative lineare Beziehung mit einem Korrelationskoeffizienten r= -0,20 ermittelt werden.
(siehe Abbildung 12,13,14)
Die Prüfung des Korrelationskoeffizienten r auf Signifikanz gegen Null bestätigte in allen drei Fällen die Existenz einer linearen Beziehung.
Der Nachweis einer linearen Beziehung zwischen Vitamin A und Carotin, beziehungsweise zwischen Vitamin A und Praealbumin gelang nicht.
(siehe Abbildung 15,16)

Abb. 12

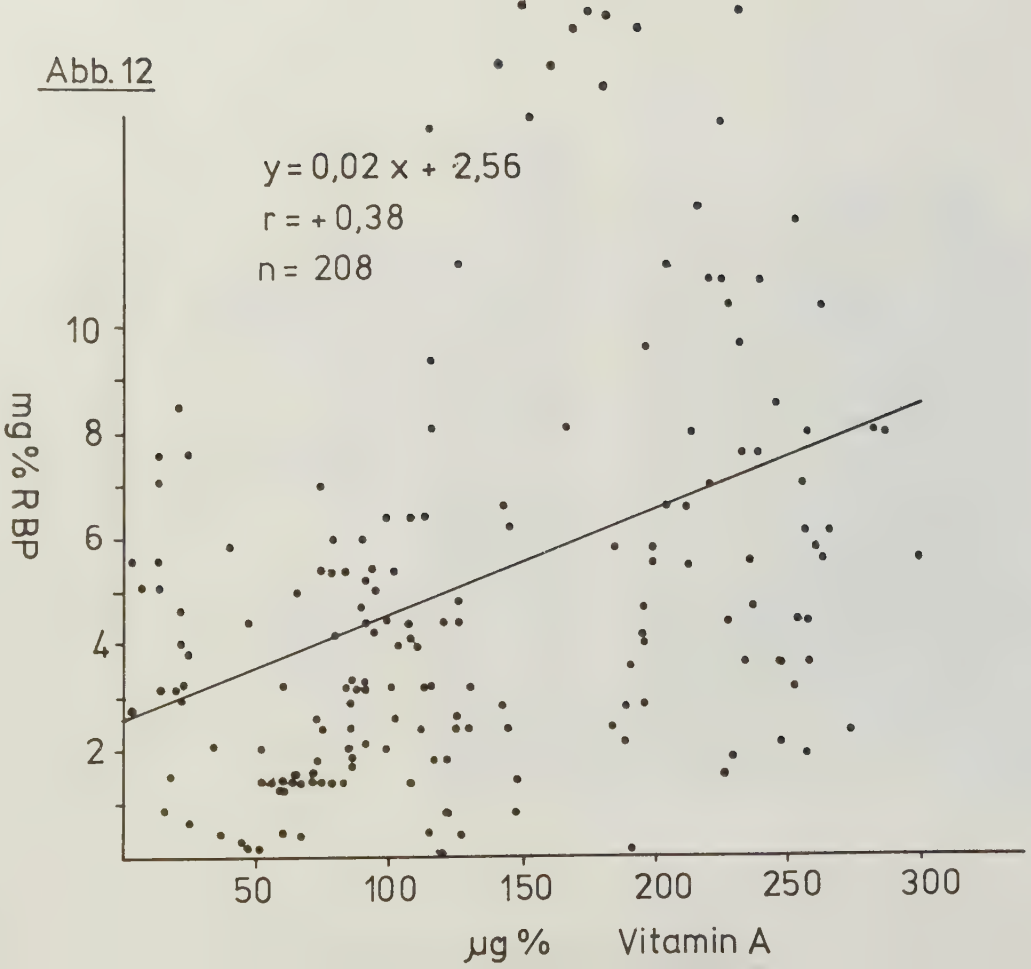

y = 0,02 x + 2,56
r = + 0,38
n = 208
mg % RBP
10
8
6
4
2
50
100
150
200
250
300
µg % Vitamin A

Abb. 13

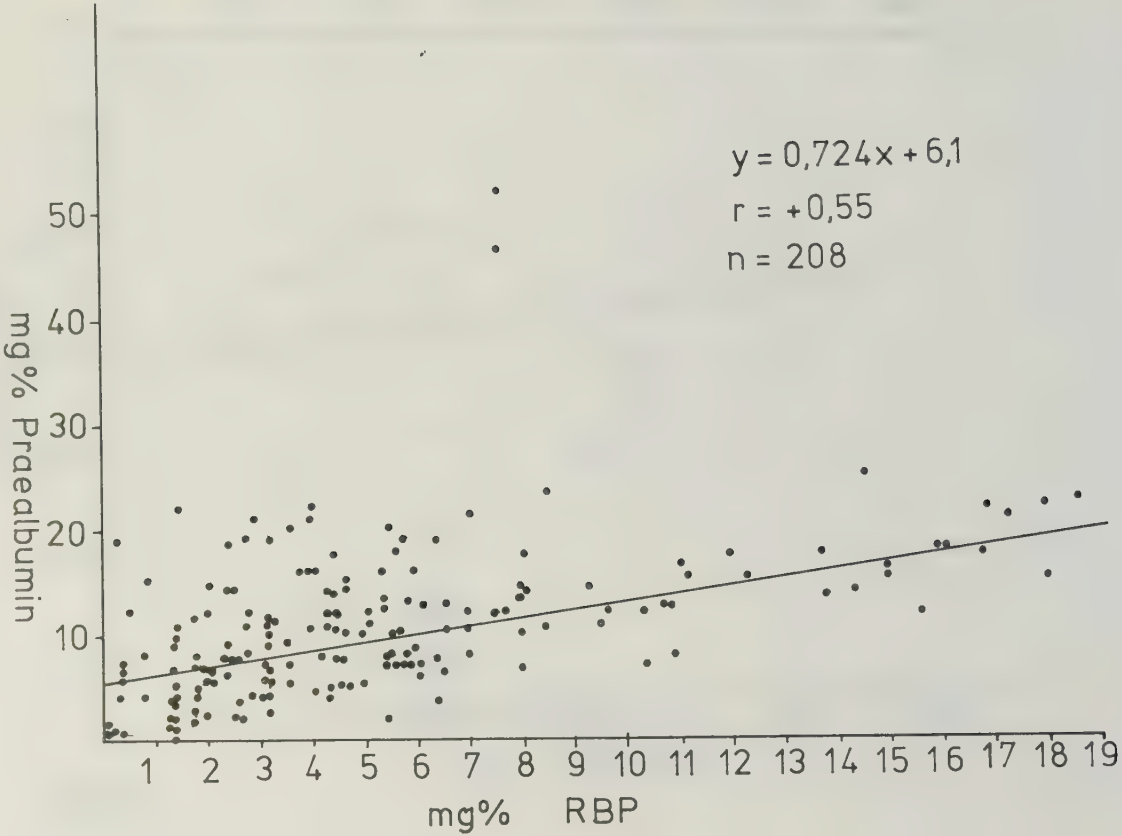

y = 0,724x + 6,1
r = +0,55
n = 208
mg% Praealbumin
50
40
30
20
10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
mg% RBP

Abb.14

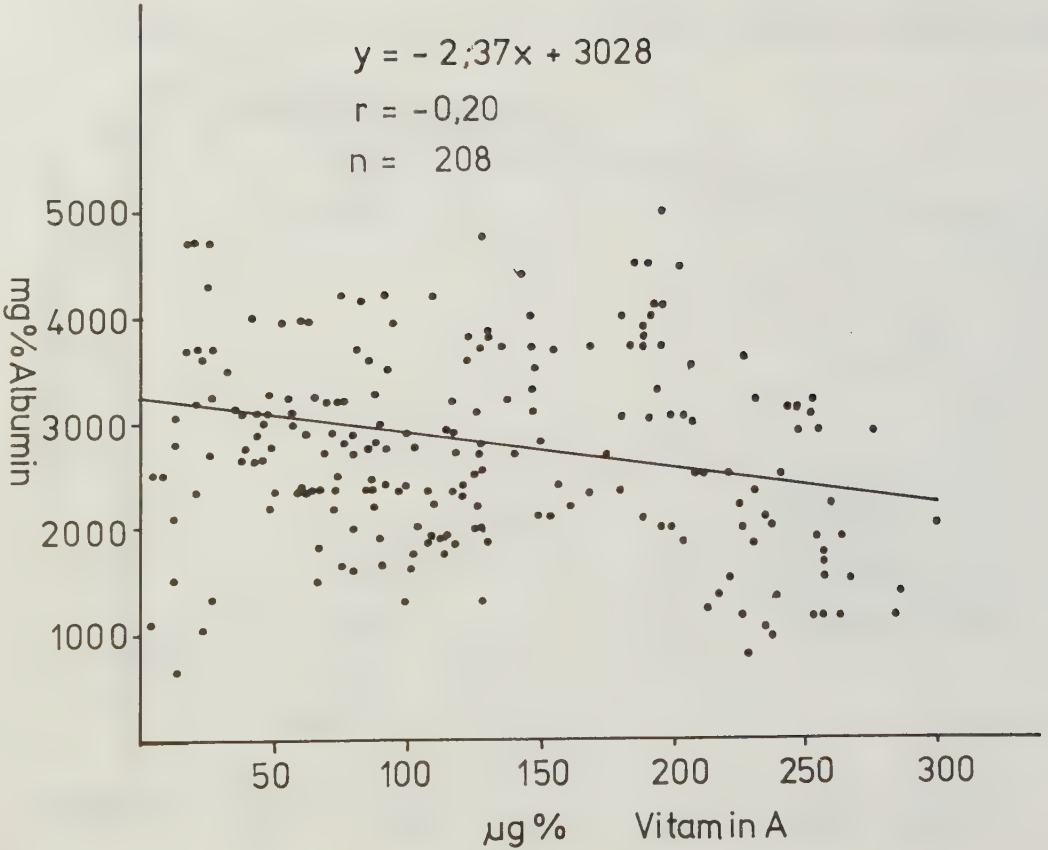

y = - 2,37x + 3028
r = -0,20
n = 208
5000
4000
3000
2000
1000
mg% Albumin
50
100
150
200
250
300
µg % Vitamin A

Abb.15

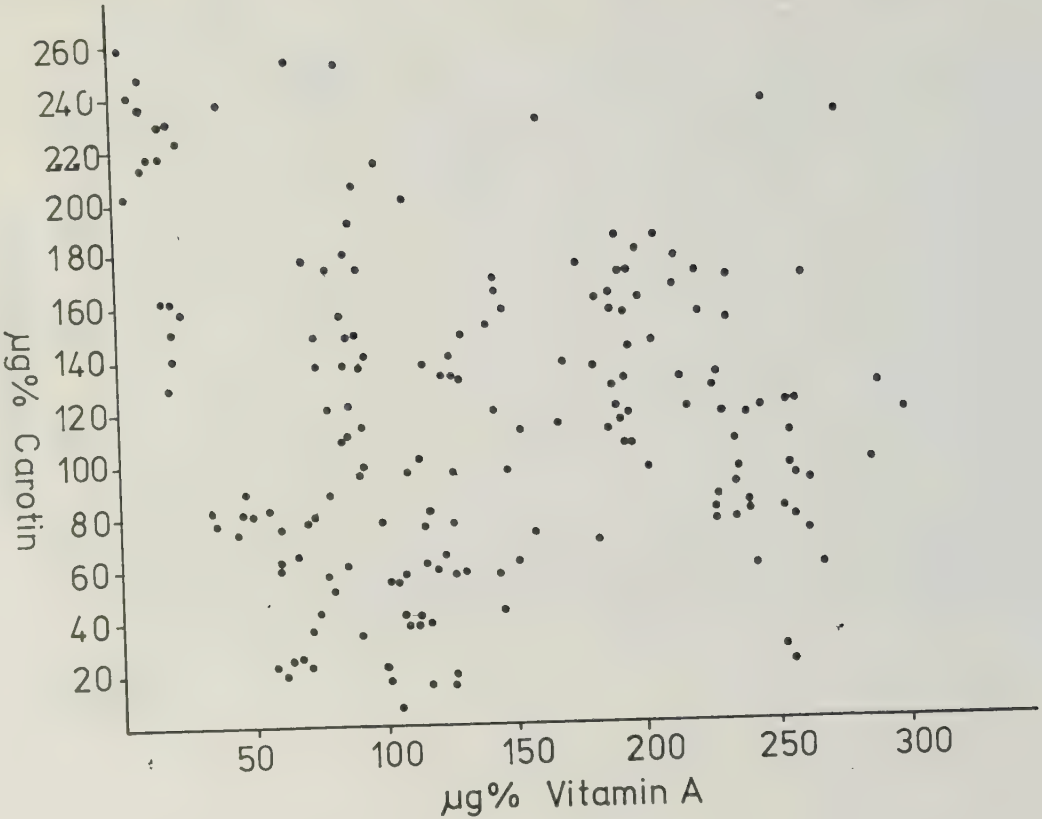
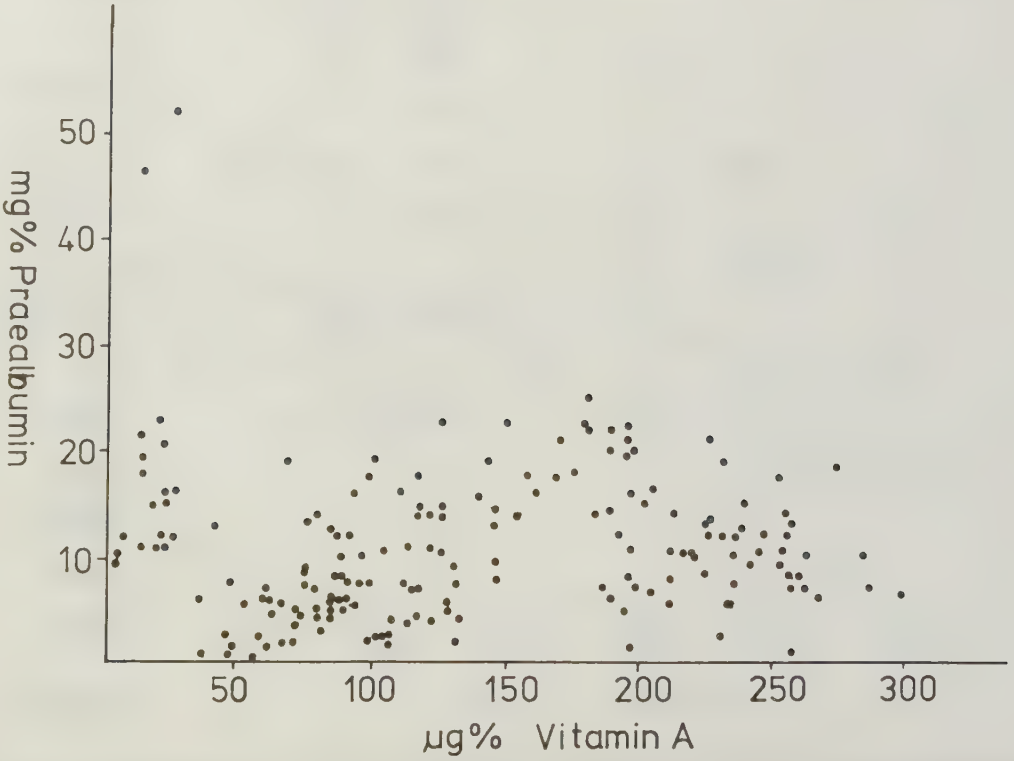

260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
µg% Carotin
50
100
150
200
250
300
µg% Vitamin A

Abb.16


mg% Praealbumin
50
40
30
20
10
50
100
150
200
250
300
µg% Vitamin A

4. Diskussion

Am Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg wurden im Frühjahr 1976 dreiunddreißig Patienten untersucht und deren Serumkonzentrationen an Praealbumin, Albumin, Retinol-binding Protein, Carotin und Vitamin A erfaßt.Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Bezug zwischen dem Vitamin A-Serumspiegel und dem Auftreten von Pneumonien herzustellen.
Aufgrund klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen konnte dem Vitamin A eine wichtige Rolle im Stoffwechsel aller mit Schleimhaut bedeckten Organe zugesprochen werden.Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit sind Untersuchungen über die Auswirkungen eines Vitamin A-Mangels auf Membranstrukturen und deren Schutzmechanismen von besonderem Interesse. Im Bereich des Respirationstraktes handelt es sich hierbei im wesentlichen um die mit Cilien und drüsigen Anteilen ausgestattete Mucosa und um das die Alveolarzellen schützende Surfactant. Diese oberflächenaktive Substanz besteht hauptsächlich aus Phospholipiden und ist einer der wichtigsten Faktoren für die Aufrechterhaltung einer regelrechten alveolaren Belüftung. Das Surfactant wird von einem der beiden Epithelzelltypen, welche die Alveolen

auskleiden, gebildet. Die Zellen vom Typ II, auch granulierte Pneumozyten genannt, ent halten in großen lamellären Einschlüssen das Surfactant. Größe und Zahl der Granula werden durch Thyroxin (10), einem potentiellen Antagonisten des Vitamin A (15,32), erhöht. Eine allgemeine Steigerung des Umsatzes und Stoffwechsels der Phospholipide fanden Krause et alii (14) im Tierversuch mit Albinoratten unter Vitamin A-Mangelzuständen. Durch eine subkutane Injektion von 1000 I.E. Vitamin A konnte diese gesteigerte Stoffwechselaktivität wieder auf ein Normalmaß reduziert werden.

Eine dem Surfactant entsprechende Schutzfunktion übt das Bronchialsekret in den nicht zum Gasaustausch befähigten Abschnitten des Respirationstraktes aus. Im wesentlichen aus Mucopolysacchariden bestehend, hat es die Funktion eines Transportvehikels und - aufgrund des dreidimensionalen Aufbaus der Mucopolysaccharide - die einer Diffusionsbarriere für Fremdkörper. Durch zahlreiche Untersuchungen (5,6,7,23) konnte ein maßgeblicher Einfluß von Vitamin A auf die Produktion der Mucopolysaccharide im Tierversuch nachgewiesen werden. Man fand bei Tieren, die Vitamin A-frei ernährt wurden, eine deutliche Erniedrigung der Mucopolysaccharidsyntheserate, die nach Ansicht der Autoren auf eine Hemmung der Arylsulfatase und ATP-Sulfurylasen zurückzuführen ist.

PASTERNAK und THOMAS (23) kamen zwar bei eigenen Untersuchungen zu davon abweichenden Ergebnissen, bejahten jedoch im wesentlichen den Einfluß von Vitamin A auf den Mucopolysaccharidstoffwechsel.
Daß die beiden Funktionen des Vitamins als antiinfektiöser und epithelschützender Wirkstoff nicht unabhängig voneinander gesehen werden können, zeigten TVEDTEN et alii im Tierversuch (34). Sie untersuchten an 96 Ratten, die zum einen Teil Vitamin A-frei, zum anderen Teil voll substituiert aufgezogen wurden, den Einfluß des Vitamins auf die Widerstandskraft gegenüber Mycoplasma pneumoniae. Es zeigte sich bei den Vitamin -frei ernährten Tieren eine starke Resistenzverminderung gegenüber dem Erreger der primär atypischen Pneumonie. Auch für Pseudomonas aeruginosa-Infektionen des Urogenitaltrakts waren diese Tiere wesentlich empfänglicher. Bei der histologischen Untersuchung fand sich eine Keratinisierung der Schilddrüse und eine epitheliale Metaplasie und Verhornung der Schleimhäute. Dieses Untersuchungsergebnis deckt sich mit den von LINDQUIST (19) angegebenen histologisch nachweisbaren Veränderungen am Drüsenepithel von Speichel-, Tränen- und Thymusdrüse unter Vitamin A-Mangelzuständen beim Menschen.
Als all den feingeweblichen Veränderungen, wie pathologische Verhornung und Metaplasie

von Epithelien und Drüsen, zugrundeliegende Ursache wiesen ROELS et alii (27) im Tierversuch eine Schädigung der Zelle selbst durch freigesetzte lysosomale Enzyme auf dem Boden einer durch Vitamin A-Mangel bedingten Membraninstabilität der Lysosomen nach.

LINDQUIST (19) sah ebenfalls eine unbefriedigende Versorgung des Körpers mit Vitamin A als Ursache für Krankheiten an, vermutete jedoch auch, daß gewisse Krankheitszustände die Fähigkeit des Körpers zur Resorption, Speicherung und chemischer Neubildung des Vitamins beeinflussen und so zu einem veränderten Serumspiegel von Vitamin A führen. Durch mehrere Untersuchungen fand er diese Hypothese einer gegenseitigen Beeinflussung von Krankheit und Vitamin A-Blutspiegel insbesondere bei den Infektionskrankheiten bestätigt. Ausgehend von diesen Resultaten erschien eine Therapie bestimmter Krankheiten mit Vitamin A sinnvoll. LINDQUIST (19) behandelte mehrere Personen, die an Pneumonie erkrankt waren, mit hohen Dosen von Vitamin A und glaubte hierbei eine Senkung der Letalität feststellen zu können, was jedoch statistisch aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht verifizierbar war.

MISHENIN und SHCHEXININA (21) berichten über die Behandlung von 121 an chronischer Pneumonie erkrankten Patienten mit einer Kombinationstherapie von Bronchospasmolytika und Antibiotika, die sich gegenüber der konventionellen

Therapie durch einen Zusatz von Vitamin A auszeichnete. Die Autoren berichten über langanhaltende Erfolge und Heilungen der ansonsten progressiv mit Rezidiven verlaufenden Krankheit. Einen Nachweis dafür, daß die berichteten Heilerfolge speziell auf Vitamin A-Gaben zurückzuführen seien, haben die Autoren jedoch nicht erbracht.

Während Vitamin A bisher überwiegend isoliert in seiner Beziehung zu bestimmten Krankheiten betrachtet wurde, war es im Rahmen der vorliegenden Studie möglich, das Vitamin im Umfeld seines Provitamins und seiner Trägerproteine zu erfassen. Um die fünf untersuchten Parameter besser in Beziehung zu einzelnen Krankheitsbildern, insbesonders zur Pneumonie setzen zu können, wurden die Patienten nach Art ihrer Diagnose in fünf Gruppen aufgeteilt (Tab.I). Innerhalb der Gruppen und deren Einzelverläufe zeigte sich ein stark inhomogenes Bild der einzelnen Serumkonzentrationen, in dem weder deskriptiv noch statistisch nachweisbar Tendenzen oder Veränderungen erkennbar waren. Auch LINDQUIST (19) berichtet über stark uneinheitliche Serumkonzentrationen im Zusammenhang mit Bronchopneumonien und führt dies auf die Inhomogenität des Krankheitsbildes zurück, dessen Beginn und Verlauf nicht in jedem Fall genau zu klassifizieren ist.

Aufgrund des statistischen Nachweises des Fehlens einer Zeitabhängigkeit der fünf Meßgrößen, wurden sämtliche Messungen eines Verlaufs innerhalb einer Gruppe zu einem Meßwert zusammengefaßt. Es fand sich übereinstimmend in allen fünf Gruppen ein erhöhter Vitamin A-Serumspiegel. Die Carotinkonzentrationen waren mit Ausnahme der Gruppe III ebenfalls in allen Gruppen erhöht. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu vielen bisherigen Veröffentlichungen. LINDQUIST (19) berichtet in der überwiegenden Zahl der Fälle über einen stark erniedrigten Vitamin A-Serumspiegel im Zusammenhang mit Infektionskrankheiten und vermutet einen gesteigerten Verbrauch.

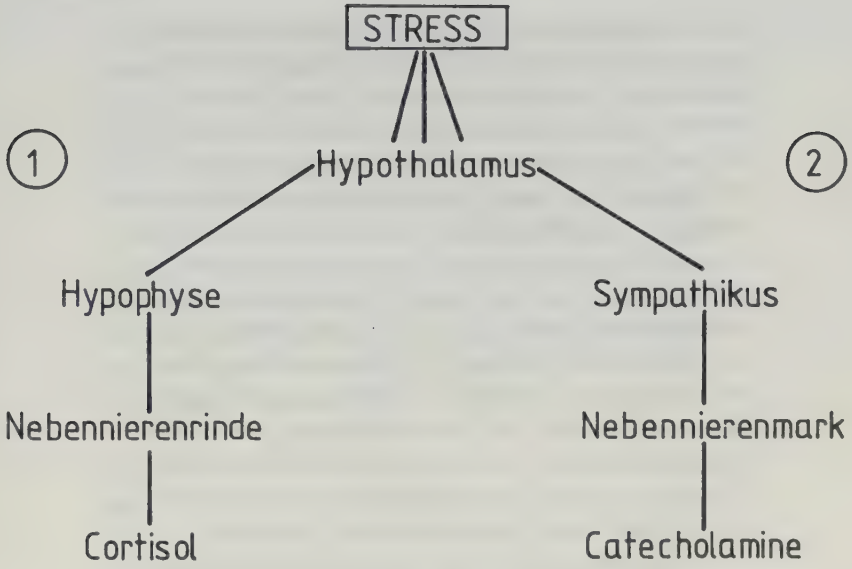
Als Erklärung für eine erhöhte Konzentration von Carotin und Vitamin A im menschlichen Serum kommen zunächst mehrere Möglichkeiten der Entstehung in Betracht.
Als erste wäre eine erhöhte Zufuhr des Provitamins oder des Vitamins selbst zu nennen. Diese Möglichkeit muß jedoch für die vorliegende Studie verneint werden, da, mit Ausnahme von zwei Fällen, eine Zufuhr von Vitamin A nur in einer dem Tagesbedarf entsprechenden Dosis von 5000 I.E. pro die erfolgte. Die zwei genannten Patienten waren einer hochdosierten Vitamin A-Therapie mit 300 000 I.E. pro die unterzogen worden.

Durch Mittelwertsvergleiche konnte jedoch keine signifikante Erhöhung des Serumspiegels gegenüber nicht mit Vitamin A behandelten Fällen nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit den Angaben von LINDQUIST (19) über eine hochdosierte Vitamin A-Behandlung beim Menschen. Er fand hierbei eine obere Grenze des durchschnittlichen Vitamin A-Gehaltes im Serum, die auch durch zusätzliche Gaben des Vitamins nicht mehr anzuheben war. In einzelnen Fällen konnte sogar nicht einmal eine Erhöhung des Normalwerts nachgewiesen werden.

Auch eine Abnahme der Nierenleistung, die, nach neueren Untersuchungen, unter dem Einfluss von Traumen, operativen Eingriffen und Narkose um bis zu 33 Prozent verringert sein kann, ist unwahrscheinlich, da nach Beobachtungen von STEPP et alii (32) Vitamin A bereits unter normalen Verhältnissen im Harn nicht zur Ausscheidung gelangt. Die Erklärung hierfür dürfte in der hochspezifischen Bindung von Vitamin A mit dem Protein-Protein Komplex aus Praealbumin und Retinol-binding Protein liegen. Dieser aus den drei genannten Komponenten gebildete Komplex weist zusammen ein Molekulargewicht von etwa 90 000 auf und übersteigt damit den für die Filtration im Glomerulum kritischen Grenzwert von 70 000 (9).

Eine Dehydratation kann ebenfalls als Ursache für den erhöhten Carotin - und Vitamin A-Serumspiegel ausgeschlossen werden, da gleichzeitig erniedrigte Plasmaproteinserumkonzentrationen gemessen werden.
Auch eine manifeste Pneumonie kommt als alleinige Ursache einer erhöhten Vitamin A- und Carotinkonzentration im Blut nicht in Betracht, da eine Erhöhung der Serumspiegel auch bei den Gruppen beobachtet wurde, die keine Pneumoniepatienten aufwiesen. Dies konnte auch statistisch realisiert werden. (siehe Abbildung 11)
Als weitere und wahrscheinlichste Ursache der vorliegenden Erhöhung der Serumspiegel von Carotin und Vitamin A ist die veränderte Reaktionslage des Organismus unter Stresseinwirkung, wie sie bei allen untersuchten Patienten vorlag, zu nennen. Nach CANNON und SELYE (3,30) gibt es zwei Hauptachsen der Verschaltung zwischen den neuralen und humoralen Stressabwehrmechanismen (siehe Abbildung 17). Einmal das hypothalamohypophyseo-corticosuprarenale System, auf das im Rahmen der Besprechung des Eiweißhaushalts eingegangen wird, und das hypothalamosympathico-adrenale System, dessen Aktivierung die massive Ausschüttung von Catecholaminen in den Körper nach sich zieht. Jedoch kommt es nach SIEGENTHALER (31) unter Stresseinfluß nicht nur zu einer gesteigerten Sekretion von Adrenalin und

Abb.17



(1) hypothalamo - hypophyseo-corticosupraren.System

(2) hypothalamo - sympathico - adrenale System

Abb.17 Stressabwehrmechanismen beim Menschen nach SELYE (30) und CANNON (3)

Noradrenalin aus dem Nebennierenmark, sondern auch zu einer vermehrten Schilddrüsenhormonsekretion, die TSH-unabhängig sein und auf einer kooperativen Wirkung der Catecholamine in der Schilddrüse beruhen soll. Sowohl Adrenalin als auch Thyroxin mobilisieren die Vitamin A-Reserven der Leber, in denen das Vitamin in veresterter Form vorliegt und führen es über eine Enzymaktivierung in die Alkoholform über (32). Hierdurch kommt es zu einer nachhaltigen Erhöhung des Vitaminserumspiegels im Blut. Im Falle einer sehr langanhaltenden Thyroxineinwirkung auf den Organismus, wie sie bei einer Hyperthyreose vorliegt, kommt es schließlich zu einer Erschöpfung der Vitaminreserven, die sich in einem erniedrigten Vitamin A-Serumspiegel äußert. Da jedoch erhebliche Mengen Vitamin A in der Leber gespeichert werden (35) und gleichzeitig eine zusätzliche Aktivierung der für die Umwandlung von Carotin in Vitamin A verantwortlichen Carotinase erfolgt (32), kann in den vorliegenden Fällen mit einer relativ kurzen Stresseinwirkung eine Erschöpfung ausgeschlossen werden.
Bejaht man mit der hier vertretenen Auffassung die These einer positiven Beziehung zwischen der Vitamin A-Serumkonzentration und Stresseinwirkung, so wird der signifikante Unterschied in den Serumkonzentrationen von Gruppe V einerseits und den Gruppen I und III andererseits erklärlich. Gruppe V setzt sich aus

Patienten zusammen, die aufgrund zumeist chronischer Grundleiden einer Dauerbelastung ausgesetzt waren. Diese Gruppe weist den niedrigsten Serumspiegel, möglicherweise auf dem Boden einer drohenden Erschöpfung der Reserven, auf. Alle Patienten der Gruppe I und III befinden sich im Zustand nach einer akuten und maximalen Stresseinwirkung in Form eines operativen Eingriffs, auf die der Organismus unter anderem mit einer Mobilisierung der Vitamin A-Leberdepots und einer Erhöhung des Vitaminserumspiegels reagiert.

Den massiven Einfluß von Stress auf das untersuchte Patientengut spiegeln auch die gemessenen Serumkonzentrationen von Praealbumin, Albumin und Retinol-binding Protein wieder. Da sämtliche Eiweißfraktionen des menschlichen Körpers Funktionsproteine darstellen, die in die einzelnen Stoffwechselvorgänge integriert sind und keinerlei Depoteigenschaften besitzen, zeitigen auch kleine Eiweißverluste schon frühzeitig Folgen und sind somit auch gut quantifizierbar. Aus diesem Grund stellen gerade die Körperproteine geeignete Indikatoren für das Ausmaß der Stoffwechselveränderungen unter Stresseinfluß dar. Neben den verschiedenen Proteinen des Immunsystems zählen das Praealbumin und das Retinol-binding Protein, aufgrund ihrer niedrigen biologischen Halbwertszeit (siehe Tabelle II),zu den brauchbarsten Parametern.

Hingegen besitzt Albumin wegen seiner relativ langen Halbwertszeit von 19 Tagen nur eine untergeordnete Bedeutung für die frühzeitige Erkennung von Veränderungen des Proteinstatus (10).

	Tage	Molekulargewicht
Albumin	19,0	69000
Praealbumin	1,9	61000
Transferrin	7,5	88000
IgG	21,0	150000
IgA	5,7	160000
IgM	5,1	900000
C_1q-Komplementkomponente	1,0	400000
$C_4(\beta_{1E})$-Komplementkomponente	1,0	240000
$C3(_{1C}/\beta_{1A})$-Komplementkomponente	1,0	185000
$C_5(\beta_{1F})$-Komplementkomponente	1,0	185000
C_3-Aktivator	1,0	80000
Pseudocholinesterase etwa	1,0	348000
retinolbindendes Protein etwa	2,1	21000
β_2-Mikroglobulin	--	11800

Tabelle II Biologische Halbwertszeit (T 1/2) einzelner Plasmaproteine. (J.KULT,18)

Während unter Stresseinfluß das hypothalamo-sympathico-adrenale System mit seiner gesteigerten Sekretion von Catecholaminen und Schilddrüsenhormonen den bedeutendsten Rang einnimmt, kommt den Glucocorticoiden die entscheidende Bedeutung für den metabolischen Ablauf des Proteinstoffwechsels zu. Nach KULT (17) kommt es in der Leberzelle unter dem Einfluß eines erhöhten Cortisol-und Transcortinspiegels zur gesteigerten Synthese der Akut-Phasen-Proteine, wie Haptoglobin und C-reaktives Protein. Gleichzeitig bewirkt Cortisol in den Zellen des lymphatischen Systems, des Muskels und des Knochens eine Verminderung der Proteinsynthese.(Siehe Abbildung 18) Gleichgerichtet wirkt sich hier auch die stressinduzierte ß-adrenerge Stimulation von Glucagon aus, das die Gluconeogenese aus Proteinen fördert und somit katabol wirkt (18). Das die Neubildung von Glukose hemmende Insulin wird unter Stress vermindert sezerniert. Folge all dieser Stoffwechselveränderungen ist eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Anabolie und Katabolie in Richtung Katabolie.

Für die Serumkonzentrationen von Praealbumin und Albumin konnte innerhalb der vorliegenden Arbeit in keinem einzigen Fall eine signifikante Differenz zwischen den untersuchten Gruppen nachgewiesen werden, sodaß auch hier eine,nur bei einem Teil des Patientengutes

Abb.18

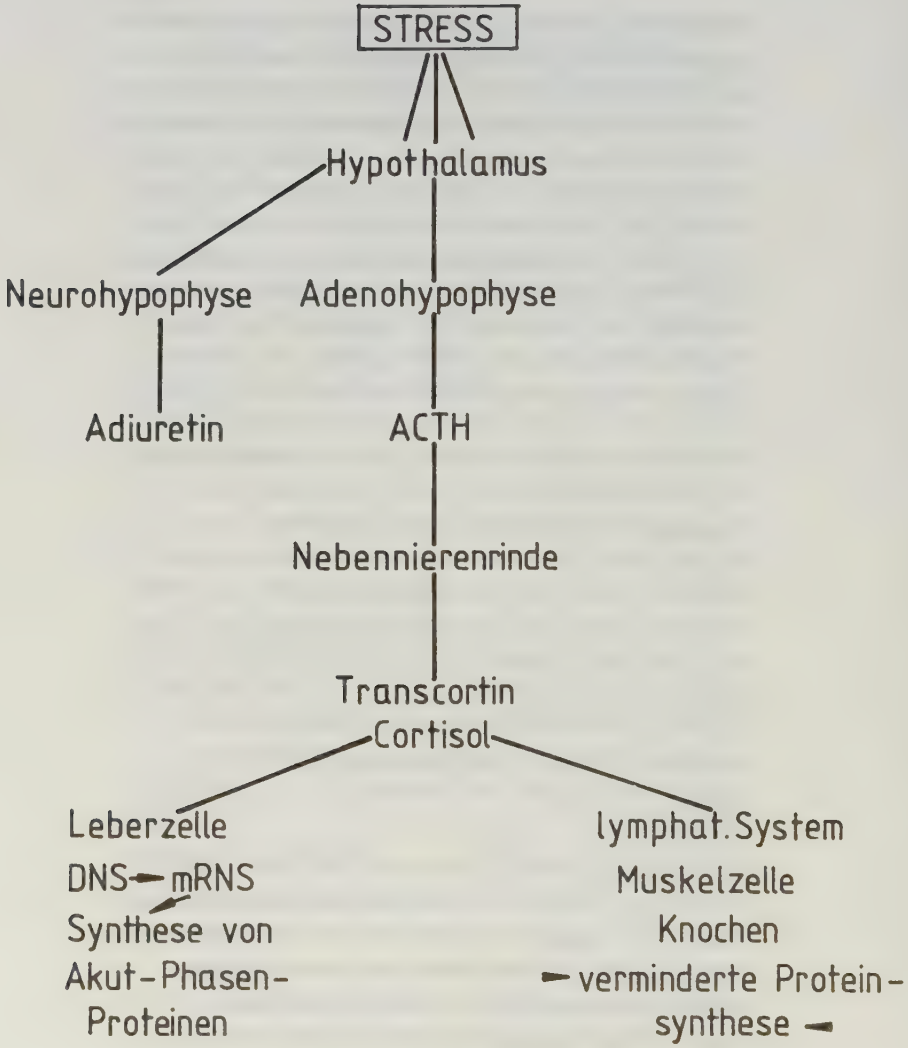


Abb.18 Auswirkungen von Stress auf den Proteinstatus beim Menschen (J.KULT 17/1978)

bestehende, Pneumonie nicht als Erklärung für die beobachteten Veränderungen des Proteinstatus in Frage kommt.
Gegenüber der Normalwertgruppe VI konnten für die Gruppen I,III und V statistisch gesicherte Erniedrigungen der Serumspiegel gefunden werden. Im Fall der Gruppen I und III handelt es sich, wie oben erwähnt, um Patienten nach einer Operation, die in der Hälfte der Fälle durch eine maligne Neubildung veranlaßt war. Dies geht konform mit den Untersuchungsergebnissen von KULT (16), der sowohl bei Patienten mit Neoplasien, als auch bei in der Postoperationsphase befindlichen Personen eine Erniedrigung der Praealbumin-und Albuminserumkonzentration fand. Die bei den Gruppen III,IV und V bestehende Pneumonie trug sicherlich zur Senkung der Albuminkonzentrationen bei, jedoch kommt sie als alleinige Ursache, wie die statistischen Berechnungen zeigen, nicht in Frage.
Die Serumkonzentration von Retinol-binding Protein bewegte sich bei vier der fünf untersuchten Gruppen im Normbereich. Ein über dem Normalwertbereich liegender Serumspiegel konnte allein bei der Gruppe III gefunden werden, die auch mit Gruppe I die höchsten Vitamin A-Serumkonzentrationen aufzuweisen hatte. Die Vermutung, daß es sich hierbei um eine allgemeingültige Abhängigkeit der beiden Variablen Retinol-binding Protein und Vitamin A

handelt, konnte durch die lineare Korrelationsanalyse bestätigt werden, wie Abbildung 12 zeigt. Es fand sich ein Korrelationskoeffizient von r= +0,38, der sich signifikant gegen Null unterschied (Tafelwert = 0,1381 bei α= 0,05). Diese Beziehung wurde ebenfalls durch Untersuchungen von KULT (16) bestätigt, der eine Stimulation der Retinol-binding Proteinsynthese in der Leber durch Zufuhr von Aminosäuren, kalorienreicher Nahrung und Vitamin A fand.Da aufgrund der genannten Stimulationswirkung von Vitamin A auf die Synthese des Retinol-binding Proteins mit gleichfalls erhöhten Proteinkonzentrationen gerechnet werden musste,können die vorliegenden normalen Serumkonzentrationen von Retinol-binding Protein bereits als Ausdruck eines stressinduzierten Eiweißverlustes betrachtet werden.

Im Zusammenhang mit der spezifischen Bindung von Vitamin A im Serum ist die Existenz des Praealbumins von besonderer Bedeutung,da es zusammen mit Retinol-binding Protein einen Protein-Proteinkomplex bildet,der im Regelfall Vitamin A im Serum bindet(16).Auch für die beiden an der Komplexbindung beteiligten Proteine, Retinol-binding Protein und Praealbumin,konnte innerhalb der vorliegenden Studie eine deutliche Beziehung nachgewiesen werden(siehe Abbildung 13). Der Korrelationskoeffizient r betrug hierbei + 0,55 bei n = 208 und unterschied sich damit stark signifikant gegen Null.Hingegen konnte

eine direkte Beziehung zwischen der Vitamin A-Serumkonzentration und dem Praealbuminserumspiegel aufgrund des niedrigen Korrelationskoeffizienten r = 0,09 statistisch nicht gesichert werden. Gleiches gilt auch für die Beziehung zwischen den Parametern Vitamin A und Carotin.
Bei den nachgewiesenen Zusammenhängen dürfte es sich aufgrund der hochspezifischen Bindungen zwischen den Proteinen einerseits und zwischen Vitamin A und Retinol-binding Protein andererseits um kausale Korrelationen handeln (11,12,13,24,25).
Im Gegensatz dazu konnte für die beiden Parameter Vitamin A und Albumin eine negative Korrelation errechnet werden, die funktionellen Ursprungs sein dürfte. Da eine Stimulation von Albumin durch Vitamin A weitgehendst ausgeschlossen werden kann, kommt in dieser Divergenz die Rolle des Stresseinflußes am deutlichsten zum tragen. Dieser führt aufgrund des Überwiegens der katabolen Stoffwechselleistungen zu einer Verminderung der Albuminserumkonzentration und - auf dem Boden einer gesteigerten Ausschüttung von Catecholaminen und Schilddrüsenhormonen - zu einer Erhöhung des Vitamin A-Serumspiegels (siehe Abbildung 14).
Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Pneumonie nur einen der vielen Faktoren und Stressoren darstellt, die zum Vollbild des postoperativen und posttraumatischen Stresstoffwechsels führen, dessen Folge unter anderem eine Erhöhung des Vitamin A-Spiegels und eine gleichzeitige Er-

niedrigung der Proteinserumkonzentrationen ist. Niedrige Proteinspiegel bilden wiederum einen Risikofaktor,durch den der Patient weitaus stärker als normal durch infektiöse Komplikationen wie der Pneumonie gefährdet ist (1).Insgesamt handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen,das die Herstellung eines spezifischen Bezugs zwischen einer bestehenden Pneumonie und der Ausprägung eines der gemessenen Parameter nicht zuläßt.

5. Zusammenfassung

Untersucht wurden 33 Patienten der Intensivstation der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg. Davon waren 23 an einer Pneumonie erkrankt. Diese wurden in drei Gruppen, die zehn nicht an Pneumonie erkrankten Personen in weitere zwei Gruppen aufgeteilt. Maßgebend war hierbei die Art des diagnostizierten Grundleidens. Gastrointestinale und urologische Erkrankungen sowie Polytrauma stellten den Hauptanteil. Von allen Patienten wurden labormäßig die Serumkonzentrationen von Praealbumin, Albumin, Retinol-binding Protein, Carotin und Vitamin A erfaßt.

Es fand sich bei allen Gruppen ein stark erhöhter Carotin-und Vitamin A-Serumspiegel, der auf eine vermehrte Mobilisation durch Stresseinwirkung aus dem Leberdepot zurückzuführen ist. Nach operativen Eingriffen und auf dem Boden chronischer Grunderkrankungen kam es zu signifikanten Erniedrigungen der Praealbumin-und Albumin-Serumkonzentrationen. Die Werte des Vitamin A spezifischen Trägerproteins Retinol-binding Protein lagen überwiegend im Normbereich. Der Nachweis einer linearen Beziehung gelang für das Vitamin A und Retinol-binding Protein, sowie für Retinol-binding Protein und Praealbumin. Da es sich bei den genannten Wertepaaren jeweils um einen Serumbestandteil und sein spezifisches Träger-

protein handelt, ist die Annahme einer kausalen Korrelation naheliegend.
Eine negative Korrelation ergab sich für die Serumspiegel von Albumin und Vitamin A, vermutlich auf der gemeinsamen Basis der Streßeinwirkung auf die Patienten, die auf der einen Seite eine vermehrte Mobilisation von Vitamin A, auf der anderen Seite jedoch eine Verminderung der Albumin-Serumkonzentration zur Folge hat. Das Vorliegen einer kausalen Korrelation ist deshalb zu verneinen.

Abschließend kann kein Bezug zwischen dem Vorliegen einer Pneumonie und den Ausprägungen der Serumkonzentrationen der fünf untersuchten Parameter hergestellt werden.

Literaturverzeichnis

1. BESSERT,I.,STUTE,J.: Ernährungsgewohnheiten und Proteinstatus von chirurgischen Patienten in der präklinischen Phase. Infusionstherapie 4, 78 (1977).

2. BUDDECKE,E.: Grundriss der Biochemie. Berlin - New York.Walter de Gruyter Verlag (1974).

3. CANNON,W.B.: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. An account of recent researches into the function of emotional excitement. Branford Boston (1953).

4. CANTAROW,A.,SCHEPARTZ,B.: Biochemistry. W.B. Saunders Company.Philadelphia & London (1968).

5. DE LUCA,L.,WOLF,G.: Vitamin A and protein synthesis in mucous membranes. Amer.J.Clin. Nutr. 22, 1059 (1969).

6. EDITORIAL: The influence of vitamin A on sulfate and hexosamine metabolism. Nutr. Rev. 24, 204 (1966).

7. EDITORIAL: Relation of vitamin A to mucopolysaccharid formation. Nutr. Rev. 19, 91 (1961).

8. FERLINZ, R.: Lungen - und Bronchialerkrankungen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1974).

9. GANONG,W.F.: Lehrbuch der Medizinischen Physiologie. New York Berlin, Springer - Verlag (1974).

10. GOFFERJE,H.: Das Verhalten von Praealbumin, Retinol bindendem Protein und der Immunglobuline unter dreiwöchiger Ernährungsrehabilitation. Infusionstherapie 4, 360 (1977).

11. GOODMAN,D.S.: Retinoltransport in human plasma, Amer. J. Clin. Nutr. 22, 911 (1969).

12. KANAI,M.,RAZ,A.,GOODMAN,D.S.,DE WITT,S.: Retinol - binding protein, the transport protein for vitamin A in human plasma. J.Clin. Invest. 47, 2025 (1968).

13. KASPER,H.: Die Vitamin A - und Carotinkonzentration im Serum bei optimal ernährten Personen in Westdeutschland. Intern. Ztschr. Vitaminforsch. 38, 142 (1968).

14. KRAUSE,R.F.,BEAMER,K.C.,LAWRENCE,C.: Vitamin A Deficiency and Phospholipid Metabolism. Amer. J. Clin. Nutr. 22, 27 (1969).

15. KÜHNAU,J.,HOLT,L.v.: Die Vitamine (Theoretischer und experimenteller Teil). Klinik der Gegenwart 7, 152. München, Urban und Schwarzenberg (1958).

16. KULT,J.: Plasmaproteine in Therapie und Diagnostik (Monographie). Stuttgart,Georg Thieme Verlag (im Druck).

17. KULT,J.,TREUTLEIN,E.,DRAGOUN,G.P.: Bedeutung der postoperativen parenteralen Ernährung - gemessen an nieder - und hochmolekularen Plasmaproteinen Infusionstherapie 2,313,(1975).

18. KULT,J.: Die Infusionstherapie aus allgemeiner internistischer Sicht und spezieller Einsatz von essentiellen Aminosäuren. Chirurgie aktuell 3,67 Erlangen (1978).

19. LINDQUIST,T.: Studien über das Vitamin A beim Menschen. Acta Med. Scand. Uppsala (1938).

20. MANCINI,G.,CARBONARA,A.D.,HEREMANS,J.F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2,235 (1965).

21. MISHENIN,I.D.,SHCHEXININA,M.A.: Lechenie bolnykh khronicheskoi pnevmoniei. Klin. Med. 52,66 (1974).

22. NEELD, J.B.,PEARSON,W.N.: Macro - and micromethods for the determination of serum vitamin A. J. Nutr. 79, 454 (1963).

23. PASTERNAK,C.A.,THOMAS,D.B.: Metabolism of sulfated mucopolysaccharides in vitamin A deficiency. Amer. Clin. Nutr. 22, 986 (1969).

24. PETERSON,P.A.: Characteristics of a vitamin A - transporting protein complex occuring in human serum. Biol. Chem. 246, 34 (1974).

25. RAOUL,Y.: The transport of vitamins in the blood. West - Europ. Symp. Clin. Chem. 5, 99 (1965).

26. RAPOPORT,S.M.: Medizinische Biochemie. Berlin, VEB Verlag (1969).

27. ROELS,O.A.,ANDERSON, O.R.,LUI,N.S.T., SHAH,D.O.,TROUT,M.E.: Vitamin A and Membranes. Amer. J. Clin. Nutr. 22, 1020 (1969).

28. SACHS,L.: Angewandte Statistik, Planung und Auswertung, Methoden und Modelle. New York - Berlin, Springer - Verlag (1974).

29. SCHEFFÉ,H.: The analysis of variance. New York, Wiley (1959).

30. SELYE,H.: Einführung in die Lehre vom Adaptionssyndrom. Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1953).

31. SIEGENTHALER,W.: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1976).

32. STEPP,W.,KÜHNAU,J.,SCHROEDER,H.: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag (1957).

33. STROHECKER,R.,HENNING,H.M.: Vitamin Assay. Tested Methods. Weinheim/ Bergstraße, Verlag Chemie - GmbH (1966).

34. TVEDTEN,H.W.,WHITEHAIR,C.K.,LANGHAM,R.F.: Influence of vitamins A and E on gnotobiotic and conventially maintained rats exposed to mycoplasma pulmonis. J.Amer.Vet. Med. Ass. 163/6, 605 (1973).

35. UNDERWOOD,B.A.,SIEGEL,H.,WEISEL,R.C., DOLINSKI,M.: Liver stores of vitamin A in a normal population dying suddenly or rapidly from unnatural causes in New York City. Amer.J. Clin. Nutr. 23, 1037 (1970).

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. K.-H. Weis, für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen besten Dank sagen.

Dank schulde ich ganz besonders Frau Dr. med. B. Homann, die meine Arbeit mit Rat und Tat auf jedwede Weise förderte.

L E B E N S L A U F

Ich, Rudolf Wilhelm Friedrich Beisse, wurde am 12. August 1953 als Sohn des damaligen Rechtsreferendars und jetzigen Bundesrichters Heinrich Beisse und seiner Ehefrau Irene Beisse, geb. Höchtl, geboren.
Die Volksschule besuchte ich von 1959 bis 1963 in Freising und später in Söcking / Starnberg.
Von 1963 bis 1972 war ich Schüler des Neusprachlichen Gymnasiums in Starnberg, an dem ich am 23. Juni 1972 die Reifeprüfung ablegte.
Das Studium der Humanmedizin nahm ich im Sommer 1973 an der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz auf. Nach einem Studienplatzwechsel setzte ich 1974 mein Studium an der Julius - Maximilians-Universität Würzburg fort, wo ich 1975 die Ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ablegte. Nach einem Studienplatztausch an die Friedrich - Alexander-Universität Erlangen absolvierte ich dort in den Jahren 1976 und 1978 den Ersten und Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich nach zwölf Fachsemestern an der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen ab.

Rudolf Beisse

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80